

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
14. Juli 2005 (14.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/063016 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A01N 25/04**, 25/28, 53/00, 51/00, 49/00, 43/40, A61K 7/40, 9/40, 9/10 // (A01N 53/00, 25:04) (A01N 51/00, 25:04) (A01N 49/00, 25:04) (A01N 43/40

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014261

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. Dezember 2004 (15.12.2004)

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RUDHARDT, Daniel** [DE/DE]; Barthelstr. 38, 50823 Köln (DE). **RIDDER, Frank** [DE/DE]; Stockbergergasse 7A, 51515 Kürten (DE). **HOFMANN, Stefan** [DE/DE]; Seidenweberstr. 7, 40764 Langenfeld (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH**; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

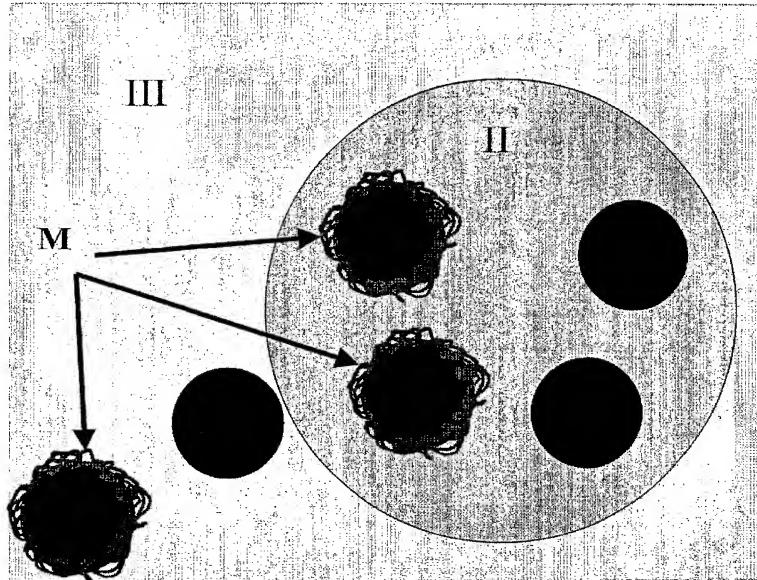
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MULTIPHASE ACTIVE INGREDIENT FORMULATION

(54) Bezeichnung: MEHRPHASIGE WIRKSTOFFFORMULIERUNG



(57) Abstract: The invention relates to a formulation having a plurality of phases containing active ingredients. Said formulation is characterised in that: it contains a first, innermost, finely distributed phase (I) consisting of active ingredients or an active ingredient solution, preferably some of the phase particles being surrounded by a barrier sheath (M); the formulation has a second, intermediate phase (II) that serves as a dispersant for the first, inner phase (I) and can also be dissolved in the active ingredient; and the formulation has a third, outer phase (III) that serves as a dispersant for the second intermediate phase and can, in turn, be dissolved in the active ingredient and/or can be in the form of solid particles that can, in turn, be surrounded by a barrier sheath. In this way, a plurality of biological active ingredients can be produced in the different phases in different concentrations and with a respectively controlled release rate in a single formulation. According to the invention, a mechanical stabilisation is achieved by solidifying the intermediate phase (II), enabling the formulation to be stable for a longer period of time even once it has been applied to a surface. Furthermore, by selecting a suitable solvent for the outer phase, the formulations limit the release of the active ingredient from the innermost phase, and the capsules are not emptied and can thus be stored for a longer period of time.

WO 2005/063016 A1

a respectively controlled release rate in a single formulation. According to the invention, a mechanical stabilisation is achieved by solidifying the intermediate phase (II), enabling the formulation to be stable for a longer period of time even once it has been applied to a surface. Furthermore, by selecting a suitable solvent for the outer phase, the formulations limit the release of the active ingredient from the innermost phase, and the capsules are not emptied and can thus be stored for a longer period of time.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

**(84) Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**(57) Zusammenfassung:** Es wird eine wirkstoffhaltige Formulierung mit mehreren wirkstoffhaltigen Phasen beschrieben, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Formulierung eine erste innerste feinverteilte Phase (I) aufweist, die aus Wirkstoff oder Wirkstofflösung besteht, von denen bevorzugt einige Phasenteilchen mit einer Barrierefülle (M) umgeben sind, und dass die Formulierung eine zweite, mittlere Phase (II) aufweist, die als Dispersionsmittel für die erste, innere Phase (I) dient und in der Wirkstoff ebenfalls gelöst sein kann und dass die Formulierung eine dritte äußere Phase (III) aufweist, die als Dispersionsmittel für die zweite mittlere Phase dient und in der Wirkstoff wiederum gelöst und/oder in Form in fester Teilchenform vorliegen kann, die wiederum mit einer Barrierefülle umgeben sein können. Beschrieben wird ferner, dass auf diese Art und Weise mehrere biologisch wirksame Aktivstoffe in den verschiedenen Phasen in unterschiedlichen Konzentrationen und mit jeweils kontrollierter Freisetzungsraten in einer einzigen Formulierung hergestellt werden können. Ebenso wird beschrieben, dass durch Verfestigen der Zwischenphase (II) eine mechanische Stabilisierung erreicht wird, die eine längere Zeit stabile Formulierung auch nach Aufbringen auf eine Oberfläche erlaubt. Ebenso wird beschrieben, dass die Formulierungen durch Wahl eines geeigneten Lösemittels für die äußere Phase die Freisetzung des Wirkstoffs aus der innersten Phase begrenzen, die Kapseln nicht entleert werden und somit lange lagerfähig sind.

Mehrphasige Wirkstoffformulierung

Die Erfindung betrifft eine wirkstoffhaltige Formulierung mit mehreren wirkstoffhaltigen Phasen.

Eine Vielzahl von Wirkstoffen sind Flüssigkeiten oder liegen als eine in Flüssigkeit gelöste Substanz vor. Gesucht wurde ein Weg, um den zeitlichen Verlauf der Freisetzung eines solchen 5 Wirkstoffes zu gezielt zu steuern nachdem dieser auf eine Oberfläche aufgebracht wurde, die in Kontakt zu einem Gasraum steht. Dabei wurde insbesondere nach einer Möglichkeit gesucht, die Freisetzung des Wirkstoffs zu verzögern, die Freisetzungsraten des Wirkstoffs zu kontrollieren, chemisch oder biologisch unverträgliche Wirkstoffe in einer Formulierung bereitzustellen und/oder eine Kapselformulierung lagerfähig herzustellen. Eine Formulierung mit diesen Eigen- 10 schaften würde den Einsatz z.B. auf der Haut oder auf der Oberfläche von Blättern erlauben.

Konventionelle Formulierungen von Flüssigkeiten, wie Lösungen, Emulsionen oder Doppelemulsionen setzen als dünner Film nach Auftragen auf eine Oberfläche den Wirkstoff im Allgemeinen sehr schnell frei. Emulsionen und Doppelemulsionen werden durch das abdampfende Dispersionsmedium und die dann auftretenden Kapillarkräfte zerstört und die Freisetzungskinetik wie bei 15 einfachen Lösungen nur noch durch den Dampfdruck der Wirkstofflösung bestimmt. Formulierungen die auf mechanisch stabilen Kapseln beruhen und auf konventionellem Wege, z.B. durch Grenzflächenpolymerisation oder Sprühtrocknung hergestellt wurden, sind im allgemeinen so stabil, dass sie selbst im trockenen Zustand intakt bleiben und den Wirkstoff entweder durch sehr langsame Diffusion durch die Kapselwand oder erst nach mechanischer Zerstörung der 20 Kapsel freisetzen können. Zudem werden wirkstoffhaltige Kapseln häufig vor dem Einsatz in flüssiger Phase dispergiert (z.B. im Bereich des Pflanzenschutzes) oder werden bereits bei der Herstellung in deutlichem Überschuss einer flüssigen Phase suspendiert. Bis zum Einsatz vergehen dann oft Monate, manchmal Jahre. Im Bereich der Pharmazie werden dabei häufig Lagerzeiten (shelf life) von drei bis fünf Jahren gefordert. Wegen der meist gewünschten Semi-Permeabilität 25 der Kapselwände diffundiert demzufolge der Wirkstoff bis zur Sättigung des Dispersionsmittels in die äußere Phase, so dass unter Umständen nur wenig Wirkstoff in den Kapseln verbleibt und/oder aber eine Konzentration in der äußeren Phase erreicht wird, die bereits unerwünschte Nebeneffekte erzeugt (z.B. Toxizität) oder die für die Initialwirkung optimale wirksame Konzentration überschritten wird. Zudem besteht in manchen Fällen die Notwendigkeit, zwei oder mehrere 30 Wirkstoffe zur Erreichung eines breiten Wirkungsspektrums gegen biologische Schädlinge/Parasiten in einer Formulierung bereitzustellen, die normalerweise z.B. durch unterschiedliche Löslichkeiten in toxikologisch akzeptablen Lösungsmitteln oder z.B. durch chemische Unverträglichkeit nicht in der notwendigen Konzentration in einer Darreichungsform formuliert werden können.

Ein häufig genutzter Weg um Formulierungen mit verzögertem oder gesteuertem Freisetzungsverhalten zu entwickeln ist der Einsatz von Mikrokapseln. Diese können konventionell auf unterschiedliche Weise hergestellt werden und können sowohl aus Kapseln mit flüssigem oder festem Inhalt bestehen. Diese Verfahren sind Grenzflächenpolymerisation, Grenzflächenfällungsreaktionen, komplexe und einfache Koazervation, sowie komplexe Emulgierung (Doppel und Mikroemulsionen). Diese Verfahren sind allgemein bekannt und in zahlreichen Publikationen beschrieben (siehe z.B. T. Kondo, Journal of Oleo Science 50, 1 (2001); T. Kondo, Journal of Oleo Science 50, 81 (2001) oder C. Thies, Encycl. Polym. Sci. Eng. 9, 724 (1987)).

Ein relativ neues Verfahren zur Verkapselung von festen oder flüssigen Dispersionsteilchen ist das layer-by-layer Wachstum einer Hüllmembran, die durch alternierendes Aufbringen von kationischen und anionischen Polyelektrolyten, ggf. unter Einschluss von geladenen Nanopartikeln, auf den Teilchenoberflächen erzeugt wird (vergl.: G.B.Sukhorukov et al. Colloids and Surfaces A, 137, 253-266 (1998); Patent WO 9947252, WO 9947253). In einer alternativen Variante des beschriebenen Verfahrens ist es möglich in einem Koazervationsprozess, die Fällung von Polyelektrolyten auf den Grenzflächen von voremulgierten Flüssigkeitströpfchen oder von Feststoffteilchen auch nach dem ein-Schritt Verfahren durchzuführen. Dabei werden die in Lösung gemeinsam vorliegenden Polyanionen und -kationen durch Verschiebung von pH und/oder Salzgehalt unmittelbar auf die Oberflächen ausgefällt (vgl. WO 2002009864 Encapsulation of liquid template particles using amphiphilic polyelectrolytes, DE 10050382, WO 2002031092 Method for the inclusion of perfume oil in washing and cleaning agents or cosmetics). Der Nachteil der beschriebenen Verfahren liegt darin, dass nach Entfernen des Dispersionsmittels, z.B. nach Auftragen auf eine Oberfläche, die umhüllten Emulsionströpfchen häufig nicht stabil sind, sondern rasch zerfließen.

Aufgabe der Erfindung ist die Entwicklung eines neuen Verfahrens, das die Bereitstellung einer Formulierung mit den oben genannten gewünschten Eigenschaften möglich macht, also nach Aufbringen der Formulierung auf eine Oberfläche den Wirkstoff in definierter Konzentration in der äußeren Phase (Dispersionsmittel) zur Erreichung einer gewünschten Initialwirkung anbietet, eine kontrollierte Freisetzungsrate aus der Kapsel zur Einstellung einer verzögerten, langanhaltenden Wirkung ermöglicht sowie die Lagerfähigkeit einer solchen Kapselsuspension sicher stellt.

Die Lösung obiger Aufgabe wurde durch eine aus mehrere Phasen bestehende Formulierung erreicht, in der der Wirkstoff in jeder Phase in unterschiedlicher Konzentration vorliegen kann. Die Freisetzung aus den verschiedenen Phasen läuft unterschiedlich schnell ab, so dass durch Varia-

tion der jeweils eingesetzten Wirkstoffmengen und der Art der verwendeten Lösemittel/Dispergiermittel die Kinetik und die insgesamt freigesetzte Wirkstoffmenge variiert werden kann.

Gegenstand der Erfindung ist eine wirkstoffhaltige Formulierung mit mehreren wirkstoffhaltigen Phasen, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Formulierung eine erste innere feinverteilte 5 Phase (I) aufweist, die aus Wirkstoff oder Wirkstofflösung besteht, von denen bevorzugt einige Phasenteilchen mit einer Barrierefür (M) umgeben sind, und dass die Formulierung eine zweite, mittlere Phase (II) aufweist, die als Dispersionsmittel für die erste, innere Phase (I) dient und in der Wirkstoff ebenfalls gelöst sein kann und dass die Formulierung eine dritte äußere Phase (III) aufweist, die als Dispersionsmittel für die zweite mittlere Phase dient und in der Wirkstoff wiederum 10 gelöst und/oder in Form in fester Teilchenform vorliegen kann, die wiederum mit einer Barrierefür umgeben sein können. Dieses Prinzip ist schematisch in Figur 1 gezeigt.

In einem Sonderfall der Erfindung sind die Phasen (I) und (II) nicht wie beschrieben ineinander und nachfolgend in der äußeren Phase (III) dispergiert sondern bilden ein 3-Phasen-Schichtsystem in dem Sinne, dass die mittlere Phase (II) die innere Phase (I) überschichtet und die Phase (II) 15 selbst wiederum durch Phase (III) bedeckt ist. Diese Variante der Erfindung kann besonders dann vorteilhaft sein, wenn die Diffusion des Wirkstoffs aus der innersten Phase rasch erfolgt und eine langsame Freisetzung nur durch Minimierung der Phasengrenzflächen erreicht werden kann.

Beschrieben wird ferner die Verfestigung der Zwischenphase (II) um die Dispersion aus innerer Phase (I) nach Aufbringen auf eine Oberfläche mechanisch zu stabilisieren und somit eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes in der inneren Phase (I) und/oder der Zwischenphase (II) zu erhalten. Gegenstand der Erfindung ist ferner, dass auf die beschriebene Art und Weise mehrere 20 biologisch wirksame Aktivstoffe in den verschiedenen Phasen in unterschiedlichen Konzentrationen und mit jeweils kontrollierter Freisetzungsraten in einer einzigen Formulierung hergestellt werden können.

25 Bevorzugt ist eine Formulierung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Barrierefür in den verschiedenen Phasen eine Mikrokapsel ist. Unter Mikrokapsel ist im folgenden sowohl eine Kapsel mit fester Polymerwand als auch eine Kapsel zu verstehen, deren Wand aus einer relativ dünnen Polymerschicht oder Membran besteht, die z.B. durch Koazervation entstanden sein kann.

Besonders bevorzugt basiert die Mikrokapsel der Barrierefür auf einem Polymeren.

30 In einer bevorzugten Formulierung ist die äußere dritte Phase (III) eine Ölphase mit begrenzter Löslichkeit für den oder die Wirkstoffe, bevorzugt aus Silikonöl oder nativen Ölen - z.B.

Rizinusöl - oder perfluorierten organischen Verbindungen. Diese äußere Phase kann zudem Dispergierhilfsmittel (Tenside) oder Verdickungsmittel (z.B. Aerosile, Polymere) enthalten.

In einer weiteren bevorzugten Formulierung basiert die zweite, mittlere Phase (II) aus einer verdickten polymerhaltigen oder feststoffteilchenhaltigen Phase, z.B. einer Gelatinelösung

- 5 In einer weiteren besonders bevorzugten Formulierung besteht die zweite mittlere Phase (II) aus einer Polymerlösung oder Teilchendispersion, die thermoreversibel gelierfähig ist, d.h. bei den Temperaturen der Herstellung und/oder Auftragung flüssig und bei den Temperaturen während der Lagerung und/oder Anwendung halbfest oder fest ist. Bevorzugt zeigt zudem der Wirkstoff/die Wirkstoffe eine geringe Löslichkeit in dieser mittleren Phase.
- 10 Die innerste Phase (I) besteht aus dem reinen oder einer Lösung eines Wirkstoffes. Diese Phase kann als ein durch ein mit Tensiden stabilisiertes Emulsionströpfchen oder als ein festes bzw. halbfestes Dispersionsteilchen vorliegen. Ebenso kann die innere Phase aus einer Mikrokapsel bestehen, die den flüssigen, festen oder halbfesten Wirkstoff enthält. Die Kapselwand der Mikrokapsel (M) kann z.B. durch komplexe Koazervation hergestellt werden und stellt eine erste 15 Barriere für den Wirkstoff dar. Diese Tröpfchen, Dispersionsteilchen oder Mikrokapseln der Phase (I) werden nun in die zweite flüssige, verdickte, oder halbfeste Matrixphase (II) eingebracht, die die zweite Barriere darstellt. Die verdickte, halbfeste Matrixphase liefert gleichzeitig die nötige mechanische Stabilität, was ein Aufbringen der Formulierung als Film, ohne sofortige Zerstörung der Matrixphase, erlaubt.
- 20 Schließlich werden diese Mehrfachkapseln wiederum in der äußeren Phase (III) dispergiert, die aus einer definierten Lösung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe oder einer Phase, die für den Wirkstoff/die Wirkstoffe nur eine sehr geringe Sättigungslöslichkeit oder gar keine Löslichkeit aufweist, bestehen kann. In dieser mit Wirkstoff gesättigten äußeren Phase kann/können der Wirkstoff/die Wirkstoffe zusätzlich auch noch in Form von Emulsionströpfchen dispergiert vorliegen.
- 25 Die Teilchengrößen der innersten Phase (I) können durch Menge der eingesetzten Substanzen und Art der Dispergierung variiert werden. Sie liegen typischerweise in der Größenordnung 1-10 µm. Die Größe der Teilchen aus emulgiert Zwischenphase (II) und innerer Phase (I) liegt typischerweise in der Größenordnung von 10-500 µm.

- 30 In einem solchen Mehrphasensystem liegt/liegen der Wirkstoff/die Wirkstoffe also in verschiedenen Phasen vor und die Freisetzung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe wird durch die Kinetik der Diffusion in den Phasen und durch die Phasengrenzen sowie durch die physikalische/n Grenzlöslichkeit/en des Wirkstoffs / der Wirkstoffe in den Phasen bestimmt. Da die eingesetzten Mengen

an Wirkstoff in den verschiedenen Phasen variabel sind, kann das gewünschte Freisetzungsprofil gezielt eingestellt werden. Der Nachteil der üblichen Kapselformulierungen, die Entleerung der Kapseln durch andauernde Freisetzung in die äußere Phase während der Lagerung ist dadurch ebenfalls überwunden.

5 Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Formulierung zur zeitlich stufenweise verzögerten Freisetzung von Wirkstoffen.

#### Freisetzungsverhalten der Mehrphasensysteme

Zusammengefasst kann der Wirkstoff / können die Wirkstoffe also aus folgenden Phasen freigesetzt werden:

10 a) schnelle Freisetzung zur Sicherstellung der Sofortwirkung (Knock-Down Effekt): aus äußerer Phase (III), die aus dem reinen Wirkstoff, einer Lösung des Wirkstoffs oder einer Emulsion besteht.

15 b) verzögerte Freisetzung: Wirkstoff liegt molekular gelöst oder als Tröpfchen in der festen oder halbfesten Matrix (II) vor, die zudem die mechanische Stabilität beim Aufbringen als Film gewährleistet und deren Sättigungslöslichkeit das Diffusionsprofil des Wirkstoffs bestimmt.

c) langsamste Freisetzung: Wirkstoff liegt als Mikrokapsel (I) in der festen oder halbfesten Matrix (II) vor und muss somit noch eine weitere Barrierenhülle durchdringen.

Ein weiterer Vorteil des Mehrfachkapselsystems ist die Möglichkeit auch Formulierungen, die 20 mehr als eine aktive Substanz enthalten herzustellen, indem man verschiedene Wirkstoffe in die verschiedenen Phasen einbringt, deren notwendiges Freisetzungsprofil sich dann jeweils separat einstellen lässt. Bei sehr unterschiedlichem Löseverhalten in den einzelnen Phasen können somit auch chemisch oder physikalisch unverträgliche Wirkstoffe zusammen formuliert werden.

Ein weiterer Vorteil des Mehrfachkapselsystems besteht darin, die Konzentration an freiem Wirkstoff 25 in der äußeren Phase (III) durch Wahl geeigneter Lösemittel und -mischungen festzulegen, in dem Sinne, dass die in der äußeren Phase eine passende Sättigungslöslichkeit eingestellt wird.

Grundsätzlich kann das Mehrfachkapselsystem auch zur Freisetzung von Wirkstoffen in eine flüssige Umgebung genutzt werden.

#### Einsatzstoffe

Formulierungen, die auf der beschriebenen Erfindung beruhen, können vorzugsweise im Bereich dermaler Formulierungen an Mensch und Tier sowie im Bereich des Pflanzenschutzes eingesetzt werden. Demzufolge kommen bevorzugt Hilfsstoffe und Lösemittel zum Einsatz, die toxikologisch unbedenklich sind und von den zuständigen Behörden zugelassen sind / bzw. prinzipiell als 5 registrierfähig eingestuft werden.

I) Lösemittel

Innere Phase (I):

Flüssige oder feste Wirkstoffe bzw. Lösungen dieser Wirkstoffe in pharmazeutisch und umwelttechnisch akzeptablen, nicht toxischen Ölen mit geringer Polarität (Dielektrizitätskonstante) oder 10 Lösungen in festen Matrixphasen. Diese Lösemittel sind z.B., aber nicht ausschließlich:

mittellkettige Triglyceride (z.B. Miglyol 810, 812); native Öle (z.B. Rhizinusöl, Sesamöl, Erdnussöl), partiell hydrolysierte Fette oder niedrig ethoxilierte Umsetzungsprodukte solcher partiell hydrolysierten Fette (z.B. Labrafil, Gelucire); hydrophobe Ester nativer Fettsäuren (z.B. Isopropylmyristat); hydrophobe Lösemittel höherer Polarität (z.B. Triethylcitrat, Triacetin); halbfeste oder 15 feste matrixbildende Systeme, in die der Wirkstoff molekular dispers eingebunden ist und die bei Herstellung flüssig und bei Lagerung und/oder Applikation fest sind (z.B. Fette, Schellack, Polyethylenglycole PEG 1000, 1500, 3000)

Matrixphase (II):

Pharmazeutisch oder umwelttechnisch akzeptable, nicht toxische, hydrophilere Systeme, in denen 20 der Wirkstoff / die Wirkstoffe und die Lösemittel der inneren und äußeren Phase nicht oder nur sehr begrenzt löslich sind und die wiederum als Lösemittel für die verdickenden Zusätze (Polymere, Hydrotalcite) agieren können. Solche Lösemittel sind z.B., aber nicht ausschließlich:

Wasser, Mischungen von Wasser mit anderen hydrophilen Lösemitteln, hydrophile Lösemittel geeigneter Polarität (Dielektrizitätskonstante) (z.B. Propylenglycol, Ethanol, Ethandiol, Glycerin, 25 Polyethylenglycole niedriger Kettenlänge PEG 200, 300, 400)

Die mittlere Phase kann zur initialen Stabilisierung der inneren Phase während der Herstellung noch Tenside enthalten, z.B., aber nicht ausschließlich: ionische Tenside (Dodecylsulfat-Na Salz (SDS), kationische Tenside (Cetyl-trimethylammoniumchlorid) oder natürliche oder synthetisch hergestellte Polyelektrolyte (Gelatine, Polystyrolsulfonat) oder polymere nichtionische Dispergiermittel (Polyvinylalkohol- Polyvinylacetat-Copolymere z.B. Moviale) 30

Äußere Dispersionsphase (III):

Flüssige oder feste Wirkstoffe bzw. Lösungen dieser Wirkstoffe in pharmazeutisch und umwelttechnisch akzeptablen, nicht toxischen Ölen mit geringer Polarität (Dielektrizitätskonstante). Solche Lösemittel sind z.B., aber nicht ausschließlich:

- mittelkettige Triglyceride (z.B. Miglyol 810, 812); native Öle (z.B. Rhizinusöl, 5 Sesamöl, Erdnussöl), partiell hydrolysierte Fette oder niedrig ethoxilierte Umsetzungsprodukte solcher partiell hydrolysierten Fette (z.B. Labrafil, Gelucire); hydrophobe Ester nativer Fettsäuren (z.B. Isopropylmyristat); hydrophobe Lösemittel höherer Polarität (z.B. Triethylcitrat, Triacetin);
- Silikonöle oder perfluorierte Lösemittel, die ein geringes Lösevermögen für die hydrophile mittlere Phase und ebenso für die Öle der inneren Phase und für die Wirkstoffe aufweisen, z.B. Dimethylpolysiloxane unterschiedlicher Kettenlänge. (z.B. Dow Corning Q7-9120 Silicon Fluid Series 20, 100, 350, 1000), cSt, höhere cyclische Dimethyloligosiloxane (z.B. Dodecamethylcyclohexasiloxan), perfluorierte Alkane oder perfluorierte Polyethylenoxide;

15 bevorzugt solche Silikonöle oder organischen Öle, die eine geringe Viskosität, hohen Dampfdruck und gutes Spreitungsverhalten besitzen, so dass sie nach Anwendung auf Haut oder Pflanzen für rasche Verteilung der Matrixphasenpartikel sorgen und sich anschließend rückstandslos verflüchtigen um z.B. fettende Rückstände zu vermeiden, z.B. cyclische Polysiloxane Octamethylcyclotetrasiloxan D4, 20 Decamethylcyclopentasiloxan D5, kurzkettige lineare Oligodimethylsiloxane (z.B. DOW Corning Q7-9180 Silicon Fluid Series 0,65cSt Hexamethyldisiloxan, 1cSt Octamethyltrisiloxan, 5cSt) Die äußere Ölphase kann zur Stabilisierung der Matrixphase auch zusätzlich Tenside und Dispergiermittel enthalten, z.B., aber nicht ausschließlich: Polyethylenoxid-Polypropylenoxid-Polyethylenoxid Copolymeren (z.B. Pluronics, Poloxamere), Ethoxilierte Carbonsäureester oder -Alkylether (z.B. Cremophore), Polyethylenoxidmodifizierte Polydimethylsiloxane (z.B. DOW Corning DC 5225C, DC 3225C, Emulsifier 10)

II) Polymere Einsatzstoffe und Verdickungsmittel:

- Zur initialen Stabilisierung der inneren Phase in der mittleren Matrixphase und zur Erzeugung der ersten diffusionskontrollierenden Membranwand (M) können bevorzugt kationische und anionische Polyelektrolyte verwendet werden, z.B. aber nicht ausschließlich: Polystyrolsulfonat (PSS), Polyallylaminhydrochlorid (PAH), 30

Polydiallyl-dimethylammoniumchlorid, Gelatine, Carboximethylcellulose, Xanthan

➤ Zur Stabilisierung der Phasen und zur Einstellung der Diffusionsgeschwindigkeit der Wirkstoffe durch die Phasen und Phasengrenzen können bevorzugt solche Polymere und anorganischen Partikel eingesetzt werden, die in den Phasen mit geeigneter Dielektrizitätskonstante dispergierbar oder löslich sind. Löslichkeit von Polymeren ist dabei in dem Sinne zu verstehen, dass das Lösemittel der jeweiligen Phase, insbesondere der mittleren Matrixphase (II), ein thermodynamisch gutes Lösemittel im Sinne der Flory-Huggins Theorie ( $\chi < 0,5$ ) für das Polymere darstellt und dieses somit gelbildend wirkt. Besonders bevorzugt sind dabei solche Polymere, die in dem jeweiligen Lösemittel thermoreversibel verdickende Eigenschaften besitzen. Alternativ können solche Polymere oder tensidische Hilfsstoffe zum Einsatz kommen, die zwischen Herstellungsbedingungen und Lagerbedingungen einen thermisch induzierten Phasenübergang flüssig-flüssigkristallin-/halbfest zeigen.

➤ Für die hydrophilere Phase (II) sind somit z.B., aber nicht ausschließlich, zu nennen: aus Naturstoffen abgeleitete Polymere und Polyelektrolyte (z.B. Hydrokolloide: Gelatine, Xanthan, Pectine, Carrageenan, Carboximethylcellulose), tensidische, LC-Phasen bildende Einsatzstoffe (z.B. Polyethylenoxid-Polypropylenoxid-Polyethylenoxid Copolymeren Pluronics/Poloxamere, Polylactid-co-glycolid Blockcopolymere mit Polyethylenglycol), synthetisch hergestellte Polymere (z.B. partiell hydrolysierte Polyvinylacetate geeigneten Hydrolysegrades: Mowiol 3-83, 10-74, Poly-N-isopropylacrylamid NIPAAM, sowie einfach verdickende Polymere wie Polyvinylalkohol, Polyacrylsäure und deren Polyacrylsäureester-Copolymere, Carboximethylcellulose, Hydroxipropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, anorganische Mineralien (z.B. Hectorite, Kieselsäure)).

➤ Für die innere Phase (I) können solche Polymere und Einsatzstoffe verwendet werden, die in den verwendeten Lösemitteln geeigneter Dielektrizitätskonstante löslich oder dispergierbar sind, z.B. aber nicht ausschließlich: Polyacrylamide, Polyacrylsäureester, N-isopropylacrylamid, Polyvinylacetate und Vinylacetat-vinylalkohol Copolymeren niedrigen Hydrolysegrades (z.B. Polyviol 45/450), Ethylcellulosen, Methylcellulosen, anorganische Verdicker (Kieselsäure, Aerosil), oder solche Einsatzstoffe, die selbst als feste Matrixphase für den Wirkstoff

agieren können, z.B. aus Naturprodukten gewonnene Einsatzstoffe (Schellack, Bienenwachs) oder Polyethylenoxide höheren Molgewichts (z.B. PEG 1000, 1500, 3000)

5      ➤ Für die äußere Phase (III) können im Prinzip zur Stabilisierung die gleichen Einsatzstoffe zum Einsatz kommen, die nach den Kriterien für die innere Phase (I) gewählt werden, jedoch wird in der Regel dann darauf verzichtet werden, wenn das Spreitungsvermögen der Formulierungen auf den Oberflächen nach Applikation ein entscheidendes Kriterium darstellt.

### III) Wirkstoffe

10     In den erfindungsgemäßen Mehrphasensystemen können voneinander getrennt mehrere Wirkstoffe mit unterschiedlichen Eigenschaften und Freisetzungsprofilen eingekapselt eingearbeitet werden. Es sind zu nennen, z.B. aber nicht ausschließlich:

15     Wirkstoffe mit hohem Potential für Hautirritation (z.B. Pyrethroide Flumethrin, Perméthrin, Cyfluthrine), insektizide systemische Wirkstoffe (z.B. Imidacloprid), sich leicht verflüchtigende Agentien, d.h. z.B. repellierend wirkende Substanzen (z.B. N,N-diethyl-m-toluamid DEET, 1-Piperidincarboxylsäure-2-(2-hydroxiethyl)-1-methylpropylester KBR 3023) oder Lockstoffe-/Pheromone, (z.B. 8,10-E,E-Dodecadienol, Codlemone), pflegende Wirkstoffe (z.B. Vitamine), entzündungshemmende Wirkstoffe (Cortison) oder fungizide Wirkstoffe (z.B. Clotrimazol).

### Erzeugung der Mehrphasensysteme

20     Die Herstellung des hier beschriebenen Mehrphasensystems lässt sich allgemein durch folgende Schritte beschreiben:

1.) Emulgierung oder Dispergierung der innersten Phase (I) in einer kontinuierlichen Phase

25     Zur Emulgierung oder Dispergierung der innersten Phase (I) können bekannte Standard-Dispergier- und Emulgierverfahren eingesetzt werden (z.B. Rührwerke, Ultraschallquellen, Ultra-Turrax, Membranemulsion). Zur Stabilisierung der innersten Phase (I) werden ionische oder nichtionische Tenside oder Polymere eingesetzt. Die kontinuierliche Phase kann bereits die Zwischen- oder Matrixphase (II) darstellen oder erst in einem späteren Schritt z.B. durch Zugabe von löslichen Polymeren die endgültige Zusammensetzung der Zwischenphase (II) erlangen.

30     2.) Verkapselung der emulgierten oder dispergierten innersten Phase (I)

Durch eines der bekannten Verkapselungsverfahren wie Grenzflächenpolymerisation, Grenzflächenfällungsreaktionen, komplexe bzw. einfache Koazervation oder Polyelektrolytfällung wird die gesamte oder ein Teil der innersten Phase (I) verkapselt. Ein alternativer Weg ist der Verkapselung der innersten Phase (I) außerhalb der kontinuierlichen Phase noch vor Schritt 1 durch ein bekanntes Verfahren wie z.B. Sprühtröcknung.

5 3.) Emulgierung der so entstandenen Emulsion, Dispersion, oder Mikrokapsel-Dispersion in einer äußeren Phase (III)

10 Die so erhaltene Emulsion oder Suspension wird nun in einem weiteren Dispergierschritt in der äußeren Phase (III) emulgiert. Dabei werden wieder gängige Dispergier- oder Emulgierverfahren und nichtionische oder ionische Tenside oder polymere Stabilisatoren eingesetzt.

15 4.) Verfestigung der Zwischenphase (II) während oder nach des zweiten Emulgierschritts (Schritt 3)

Im letzten Schritt wird die Zwischenphase während oder nach Schritt 3 verfestigt. Die Verfestigung kann z.B. durch Änderung von Temperatur, pH-Wert oder Ionenstärke in der Zwischenphase (II) und der äußeren Phase (III) induziert werden.

Durch eine einfache Modifikation dieses Herstellverfahrens kann eine Mehrphasenformulierung hergestellt werden die nicht in Form einer komplexen Emulsion sondern als einfaches Schichtsystem aus mehreren Phasen vorliegt.

20 20 Die Vorteile der hier beschriebenen Erfindung sind zusammengefasst wie folgt:

a) Die Verfestigung der Zwischenphase einer Doppelémulsion direkt nach oder während des zweiten Emulgierschrittes. Dadurch erhalten die Teilchen der Doppelémulsion eine höhere mechanische Stabilität und bleiben während oder nach dem Eintrockenvorgang länger intakt als z.B. nicht verfestigte Doppelémulsionen.

25 b) Durch Wahl eines gut auf einer Oberfläche (z.B. Pflanzenkutikula oder Menschen- oder Tierhaut) spreitenden Lösemittels für die äußere Phase, das zudem eine definiert begrenzte Löslichkeit für den Wirkstoff/die Wirkstoffe zur Absicherung einer Initialwirkung aufweist, können die Mehrfachkapseln, bestehend aus Phase (I) und (II), schnell verteilt werden. Oft ist zudem gewünscht, dass sich diese äußere Trägerphase nach Applikation rasch verflüchtigt. Die unter (a) erwähnte Eigenschaft sorgt dafür, dass die Mehrfach-

kapseln auf der Oberfläche auch dann stabil bleiben und den Wirkstoff/die Wirkstoffe verzögert kontrolliert freisetzen.

5 c) Die Kombination von Doppelemulsion und Mikrokapseln, was zu einem System mit mehreren Barrieren für den Wirkstoff führt. Dies erlaubt die Verteilung der aktiven Wirkstoffsubstanz auf verschiedenen Phasen mit unterschiedlichen Barriereeigenschaften und somit die Steuerung der Freisetzung.

10 d) Das gezielte Einstellen der Löslichkeit des Wirkstoffes in der inneren, mittleren und äußeren Phase durch Wahl geeigneter Materialien, wodurch die Diffusion des Wirkstoffes durch die verschiedenen Phasen und somit die Freisetzungsprofile gesteuert werden können.

e) Die Überwindung des Lagerproblems: Kapseln, durch die der Wirkstoff prinzipiell penetrieren kann, werden auch nach langjähriger Lagerung nicht entleert, da der Wirkstoff in der äußeren Phase nur begrenzt oder gar nicht löslich ist.

Die Erfindung wird nachstehend anhand der Figuren beispielhaft näher erläutert.

15 Es zeigen:

Fig. 1 ein Schema des Aufbaus der erfindungsgemäßen Wirkstoffformulierung

Fig. 2 ein Schema eines alternativen Aufbaus der Wirkstoffformulierung

Fig. 3a eine mikroskopische Aufnahme der Primärkapsel

Fig. 3b eine mikroskopische Aufnahme der Mehrfachkapsel

20 Fig. 3c eine mikroskopische Aufnahme der Formulierung nach Fig. 3a nach Auftrag auf eine Oberfläche

Fig. 3d eine mikroskopische Aufnahme der Formulierung nach Fig. 3b nach Auftrag auf eine Oberfläche

Fig. 4 das Schema des Aufbaus einer weiteren Variante der Wirkstoffformulierung

25 Fig. 5a ein Diagramm der Freisetzung von Flumethrin in Abhängigkeit von der Zeit

Fig. 5b eine mikroskopische Aufnahme einer Flumethrin Formulierung

Fig. 5c eine mikroskopische Aufnahme der Flumethrin Formulierung nach Fig. 5b nach Alterung

**Beispiele****Beispiel 1**

Als Beispiel wurde dieses Prinzip auf die Formulierung von KBR 3023 angewendet. Dieses Beispiel ist schematisch in Figur 2 gezeigt. KBR 3023 ist ein flüssiger Wirkstoff der in Wasser nur gering und auch in Silikonölen nur begrenzt löslich ist. In der Beispielformulierung besteht die 5 äußere Phase aus einer KBR/Silikonöl-Mischung (III). Die mittlere Matrixphase besteht aus einer wässrigen Gelatinelösung (II), die bei der Herstellung flüssig ist, da bei einer Temperatur oberhalb der Geltemperatur gearbeitet wurde. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur ist diese Matrix halbfest bzw. fest. KBR 3023-Tröpfchen bilden die innere Phase (I) und liegen als Mikrokapseln mit einer 10 polymeren Hülle, die durch komplexe Koazervation von PSS und PAH hergestellt wurde (M), in der Gelatinematrix vor.

Folgende Herstellvorschrift ist ein Beispiel für eine solche Formulierung:

**Schritt 1:**

0,038 g Natriumdodecylsulfat (SDS) in 5 g Wasser (gesättigt mit KBR 3023) lösen,

15 Zugabe von 2,5 g KBR 3023. Dispergierung mit Ultrathurrax (UT).

**Schritt 2:**

Zugabe von 5 g wässrige PSS-Lösung gesättigt mit KBR (Konz.: 2,06 g / 100 g ), Bei laufendem Ultrathurrax tropfenweise Zugabe von 5 g wässrige PAH-Lösung gesättigt mit KBR (Konz. 0,96 g / 100 g).

20 **Schritt 3:**

Vorsichtiges Mischen von 0,5 g warmer 25 % iger Gelatinelösung mit 0,5 g Primäremulsion. Dieser Ansatz wird in 2 g warme Siliconölphase gegeben. Die Siliconölphase besteht aus einem linearen Siliconöl DC 5 (Dow Corning, 0,3 g flüssiges KBR + 0,2 g Emulgator 5225 C + 1,5 g Öl). Dispergierung mit UT mit anschließendem schnellen Abkühlen durch ein Eisbad. Nachruhrzeit 25 von ca. 15 min.

In Figur 3a sind die nach Schritt 2 entstandenen Primärkapseln gezeigt. In Figur 3b ist die Mehrfachkapsel mit verfestigter Zwischenphase gezeigt.

Bringt man die Emulsionen aus Abb. 3a auf eine Oberfläche auf, so werden die Primärkapseln nach wenigen Minuten zerstört und das KBR 3023 liegt als freier Film vor (Abb. 3c). Bringt man

jedoch die Emulsion aus Abb. 3b als Film auf, so sind die Mehrfachkapseln auch noch nach 24h stabil (Abb. 3d). Dies demonstriert einen der entscheiden Vorteile der hier beschriebenen Erfin-  
dung.

Des weiteren verhindert die Sättigung der äußenen (III) und der Zwischenphase (II) mit KBR 3023  
5 die Diffusion von KBR 3023 aus der inneren Phase (I) während der Lagerung der Formulierung.

Durch einfache Modifizierung der obigen Rezeptur können auch KBR-Tröpfchen ohne Hülle alter-  
nativ oder zusätzlich sowohl in der Gelatinematrix (II) als auch in der äußenen Phase (III) disper-  
giert werden. Ebenfalls können alternativ oder zusätzlich KBR-Tröpfchen ohne Hülle in der  
äußenen Phase emulgiert werden.

10 **Beispiel 2**

Als weiteres Beispiel wurde dieses Formulierungsprinzip bei der Formulierung einer dermalen Wirkstoffformulierung zur Zecken- und Flohbekämpfung in der Veterinärmedizin angewandt. Die Formulierung ist schematisch in Figur 4 gezeigt. Dabei wird der Wirkstoff (Flumethrin) in einer ölichen Phase gelöst(I), diese in eine wässrige Gelatinelösung oberhalb der Geltemperatur emulgiert  
15 (II) und diese Emulsion selbst in eine äuße Silikonölphase (III) eindispersiert. Nach Abkühlung unterhalb des Gelpunktes verfestigt sich die Gelatinematrix. Die Silikonölphase wird so gewählt, dass die physikalische Grenzlöslichkeit in der äußenen Phase exakt der Konzentration entspricht, die für eine unmittelbare Wirkung des Wirkstoffs nach der Applikation günstig ist. Während der Lagerung nach der Herstellung erfolgt somit eine Anreicherung des Wirkstoffs Flumethrin in der  
20 äußenen Phase bis diese optimale Konzentration erreicht ist. In weiteren Verlauf ist die Freisetzung aus der innersten Phase durch die Gelatinematrix verzögert, da die Hauttemperatur unterhalb des Erweichungspunktes des Gelatinegels liegt. Die äuße Phase enthält zudem noch einen weiteren eindispersierten Wirkstoff (Imidacloprid), um umfassende insektizide Wirkung sicherzustellen. Die Silikonölphase unterstützt durch ihr Spreitungsvermögen die rasche Verteilung der disper-  
25 gierten Teilchen der Matrixphase und des zweiten Wirkstoffs auf der Haut. Die Verwendung eines Silikonöls mit geringem Dampfdruck sorgt zudem dafür, dass diese Phase nach der Spreitung rasch verdampft und somit kein fettender Eindruck hinterbleibt. Dieses Beispiel ist schematisch in Figur 4 gezeigt.

Folgende Herstellvorschrift ist ein Beispiel für eine solche Formulierung::

30 Herstellung der verschiedenen Phasen:

## Innere Phase (I):

Zu 0,702 g Miglyol werden 1,89 g Flumethrin und 0,108 g Lipoid S100 gewogen und bei erhöhter Temperatur gelöst.

## Zwischenphase (II):

5 Zu 0,725 g Wasser werden nacheinander 0,063 g Taurocholsäure (TCA), 0,0945 g Parahydroxybenzoësäuremethylester (PHB) und 0,7245 g Gelatine zugewogen. Es wird bei einer Temperatur oberhalb der Geltemperatur mit einem Magnetrührer gerührt bis sich die Gelatine gelöst hat.

## Äußeren Ölphase (III):

10 Zu 44,108 g Siliconöl (Fluka DC 200 20 mPas) werden 0,8925 g Na-stearat und 6 g NTN (Imidacloprid) gegeben. Mittels UT (20500 UPM) wird die Suspension homogenisiert und gleichzeitig auf ca. 40-60°C erhitzt.

## Herstellung der Formulierung:

15 Die ca. 60-80°C warme innere Ölphase (I) wird zu der warmen Gelatinephase (II) zugetropft. Dabei muss die Drehzahl des UT stufenweise erhöht werden, damit immer eine maximale Dispergierung stattfindet. Gleichzeitig wird die Temperatur kontrolliert. Mittels Wasserbad wird die Temperatur auf ca. 50 – 60°C gehalten. Zeit der Zugabe ca. 4 min, Nachrührzeit ca. 6 min.

20 Zu der ca. 50°C warmen äußeren Ölphase gibt man dann unter Rühren mit dem UT die warme Primäremulsion. Mittels Wasserbad wird die Temperatur auf ca. 45 – 50°C gehalten. Zeit der Zugabe ca. 4 min, Nachrührzeit ca. 2 min. Dann wird das Wasserbad gegen Eis/NaCl ausgetaucht. Bei dieser Abkühlung bis auf RT wird weiterhin gerührt.

25 In Figur 5a ist die Freisetzung von Flumethrin in die äußere Phase (III) als Funktion der Zeit dargestellt. Man erkennt, dass sich durch Variation der Gelatinekonzentration in der Zwischenphase (II) die Freisetzungsrate und -menge deutlich variieren lässt. Ebenso durch Temperaturänderung lässt sich die Freisetzungsrate und -menge variieren.

30 In Figur 5b ist eine mikroskopische Aufnahme der Formulierung gezeigt. Man erkennt die Partikel die aus der Zwischenphase (II) und den darin emulgierten Flumethrinropfchen (I) bestehen. In Figur 5c ist eine 30 Tage bei 40°C gelagerte Formulierung in Fluoreszenzlicht dargestellt. Die hellen Bereiche bestehen aus Flumethrin (I) und man erkennt dass der Wirkstoff auch nach Lagerung nicht aus der inneren Phase (I) und der Zwischenphase (II) in die äußere Phase (III)

diffundiert ist. Ansonsten würde in dieser Aufnahme auch die kontinuierliche äußere Phase (III) hell erscheinen.

Um die Mehrfachkapseln besser sichtbar zu machen wurde für diese Aufnahmen eine Formulierung ohne NTN in der äußeren Phase(III) verwendet.

5 **Beispiel 3:**

Als drittes Beispiel schließlich kann die Entwicklung einer Attract&Kill-Formulierung mit besonders lang anhaltender konstanter Freisetzung des Lockstoffs für den Obstbau genannt werden. *Dieses Beispiel ist schematisch in Abbildung 6 gezeigt.* Dabei wurde ein Lockstoff (Pheromon Codlemone, Ia) in geeigneter Konzentration in eine hochviskose bis feste Matrix 10 (Bienenwachs, höhermolekulare Polyethylenglycole, Schellack) eingeschmolzen (I). Diese Formulierung stellt einen der beschriebenen Sonderfälle dar, in dem Sinne, dass die Phasen (II) – eine Silikonölphase – und (III) – eine Rizinusölphase- zusammen als 2-Phasensystem über eine hochviskose bis feste Depotphase (I) gefüllt wurden. Dabei enthielt die Silikonölphase (II) wiederum weiteren Lockstoff (Ia) zur sofortigen Freisetzung. Rizinusöl als 3. Phase (III) dient zur 15 Steuerung der Freisetzungsrate und fungiert gleichzeitig als Lösungsmittel für einen 2. Wirkstoff (Cyfluthrin, IIIa). Eine zusätzliche Steuerung kann über die Größe der Grenzfläche zwischen den Phasen (I) und (II/III) durch Kontrolle der Diffusion erfolgen. Zur weiteren Reduzierung der Freisetzungsrate kann auch völlig auf die Phase II verzichtet werden. Die Formulierung kann entweder mit einem geeigneten Applikator als Tropfen oder aber in ein Formgefäß gegossen auf 20 die Pflanzen aufgebracht werden. In diesem Falle ist auch die äußere Phase mit einem Verdickungsmittel (Aerosil) angereichert, um ein sofortiges Verfließen der Formulierung zu verhindern. Die Diffusionskinetik des Lockstoffs aus der inneren Phase sorgt für ein konstantes Konzentrationsprofil in der Formulierung, so dass eine Freisetzung aus der äußeren Phase in die Luft in der notwendigen Konzentration über mehr als 100 Tage aufrecht erhalten werden kann.

25 Nachfolgend sind 3 Beispiele genannt, bei denen die Volumenverhältnisse der Phasen (II) und (III) variiert wurden. Die Herstellung des Reservoirs ( Schritt 1 ) wie auch die Fertigstellung der Formulierungen sind in allen Fällen identisch.

Herstellung der verschiedenen Phasen:

Schritt 1 ( Reservoir ):

30 0,285 g Bienenwachs verflüssigen, Zugabe von 15 mg Codlemone. Dispergierung mit Magnetrührer. Diese warme Mischung tropft man in z.B. eine Bördelkappe N20 und lässt sie erstarren.

## Schritt 2 ( Phase 2 ):

a) 1,27 g Siliconöl ( Fluka DC 200 1020 mPas ) mit 1,22 mg Pheromon Codlemone versetzen.

Dispergierung mit Magnetrührer.

b) 0,77 g Siliconöl ( Fluka DC 200 1020 mPas ) mit 1,22 mg Pheromon Codlemone versetzen.

5 Dispergierung mit Magnetrührer

c) keine Silikonölphase

## Schritt 3 ( Phase 3 ):

a) 0,548 g Rizinusöl ( 27 % ) erwärmen, unter Rühren Zugabe von 80 mg Cyfluthrin. In der Wärme  
10 rühren bis sich eine klare Lösung gebildet hat.

b) 1,04 g Rizinusöl ( 52 % ) erwärmen, unter Rühren Zugabe von 80 mg Cyfluthrin. In der Wärme  
rühren bis sich eine klare Lösung gebildet hat.

c) 1,82 g Rizinusöl ( 91 % ) erwärmen, unter Rühren Zugabe von 80 mg Cyfluthrin. In der Wärme  
rühren bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Die Lösung wird mit 1,22 mg Codlemone versetzt.

15

## Herstellung der Formulierungen:

Die warme Phase 3 wurde in die Phase 2 dispergiert. Nach Homogenisierung erfolgt die Zugabe  
von 98 mg Aerosil 150. Der Feststoff wird unter Rühren portionsweise zugesetzt. Die mit dem  
Reservoir gefüllte Bördelkappe wird nun mit der pastösen Phase homogen und ohne Lufteinschluss  
20 aufgefüllt.

Die erzielten Freisetzungsraten in die Gasphase hängen vom Mischungsverhältnis der Silikonphase  
(II) und der Rizinusölphase (III) ab. Durch Variation kann die Kinetik den gewünschten  
Gegebenheiten bzw. Anforderungen angepasst werden. Abbildung 6a zeigt eine Messreihe bei der  
die Mischungsverhältnisse zwischen Rizinusöl und Silikonöl kontinuierlich verändert wurden..

Patentansprüche

1. Wirkstoffhaltige Formulierung mit mehreren wirkstoffhaltigen Phasen, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Formulierung eine erste innerste feinverteilte Phase (I) aufweist, die aus Wirkstoff oder Wirkstofflösung besteht, von denen bevorzugt einige Phasenteilchen mit einer Barrierefülle (M) umgeben sind, und dass die Formulierung eine zweite, mittlere Phase (II) aufweist, die als Dispersionsmittel für die erste, innere Phase (I) dient und in der Wirkstoff ebenfalls gelöst sein kann und dass die Formulierung eine dritte äußere Phase (III) aufweist, die als Dispersionsmittel für die zweite mittlere Phase dient und in der Wirkstoff wiederum gelöst und/oder in Form in fester Teilchenform vorliegen kann, die wiederum mit einer Barrierefülle umgeben sein können.  
10
2. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zwischenphase (II) bei Aufbringen der Formulierung auf ein Oberfläche als mechanische Stabilisierung der innersten Phase (I) wirkt und somit eine längere Lebensdauer der Dispersion der innersten Phase (I) bewirkt.
- 15 3. Formulierung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass mehrere biologisch wirksame Aktivstoffe in den verschiedenen Phasen in unterschiedlichen Konzentrationen und mit jeweils kontrollierter Freisetzungsraten in einer einzigen Formulierung vereint sind.
4. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung durch Wahl eines geeigneten Lösemittels für die äußere Phase die Freisetzung des Wirkstoffs aus der innersten Phase begrenzt.  
20
5. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Barrierefülle in den verschiedenen Phasen eine Mikrokapsel ist.
6. Formulierung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikrokapsel der Barrierefülle auf einem Polymeren basiert.
- 25 7. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die äußere dritte Phase eine Ölphase, bevorzugt aus Silikonöl oder Rizinusöl ist.
8. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die innere zweite Phase auf Gelatine basiert.
9. Verwendung der Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, zur kontrollierten 30 zeitlich verzögerten Freisetzung von Wirkstoffen.

- 1/7 -

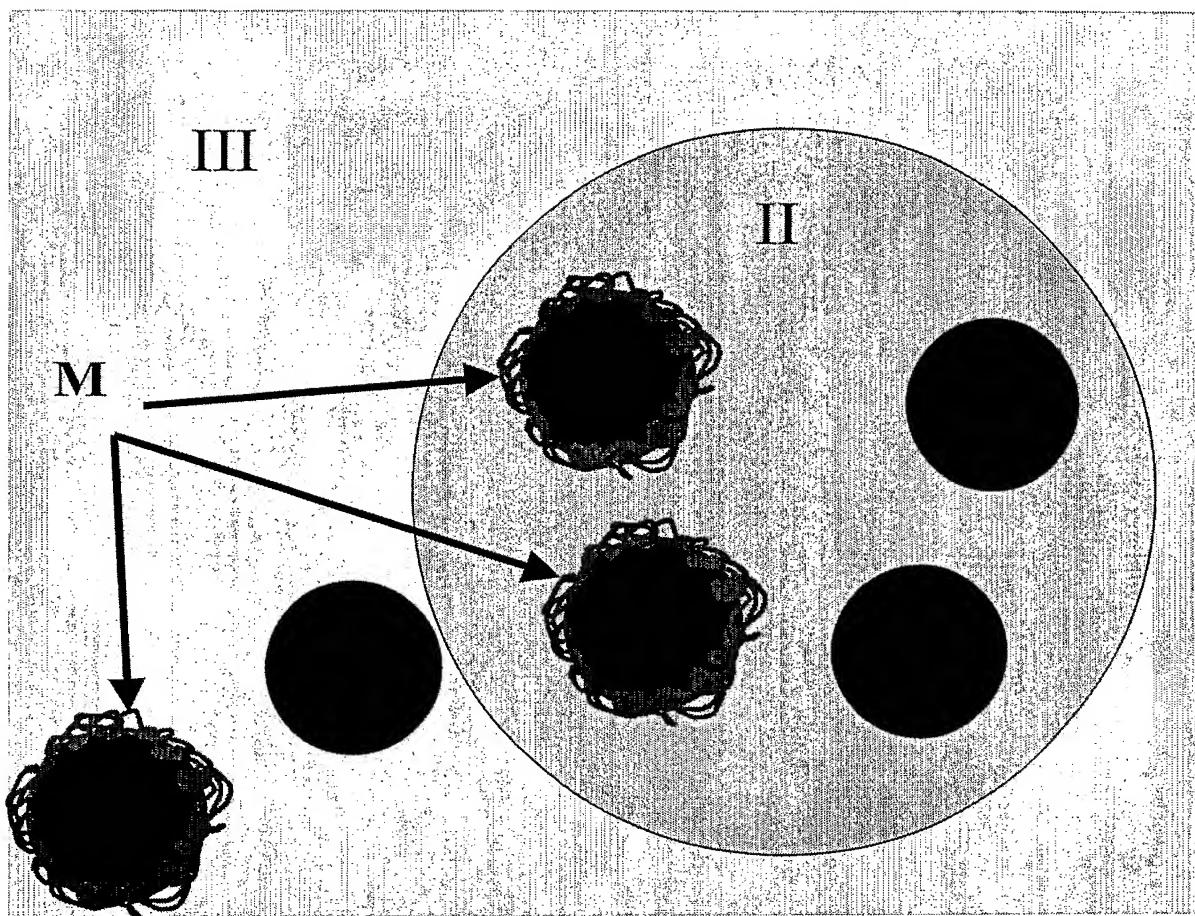


Fig. 1

- 2/7 -

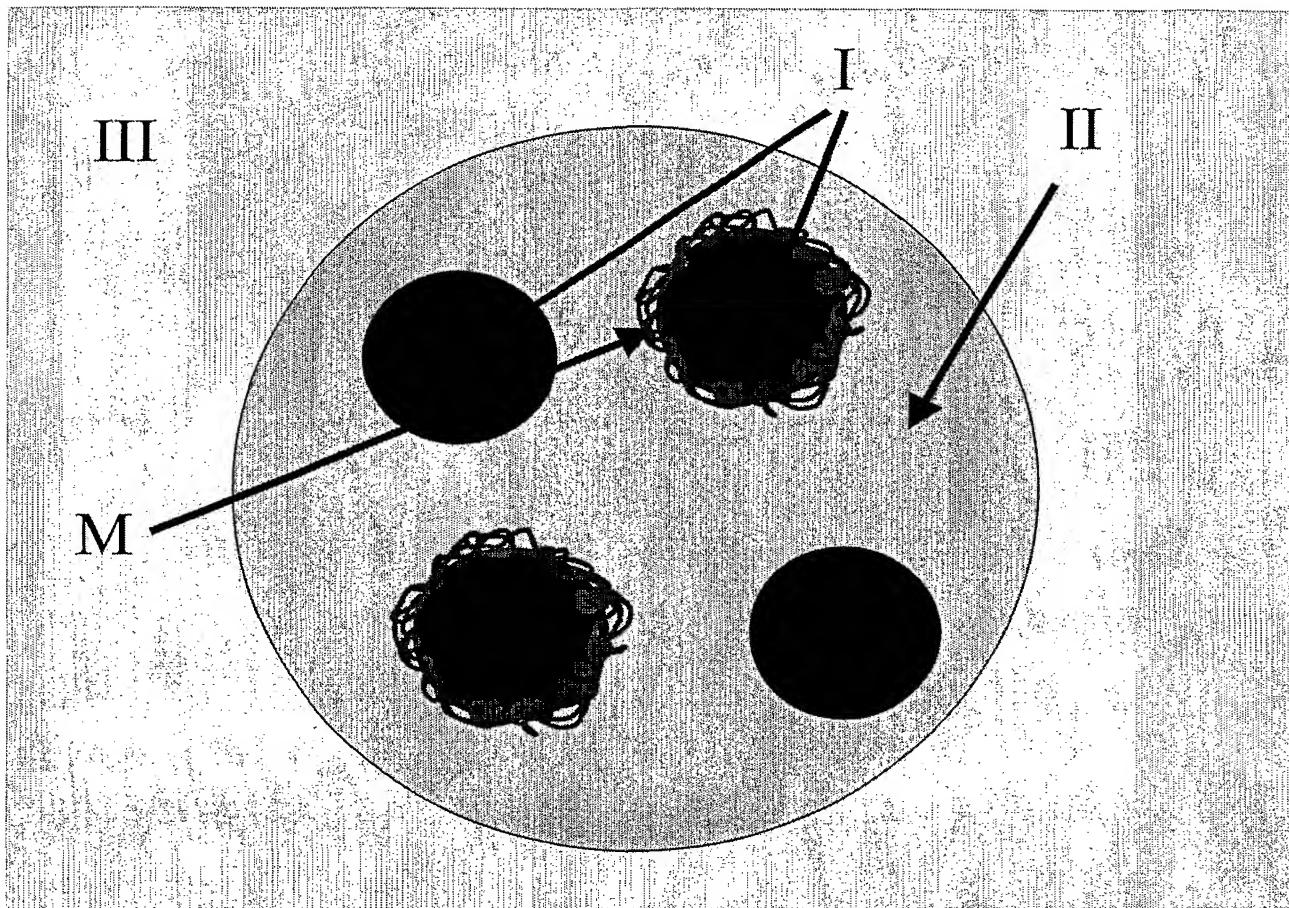


Fig. 2

- 3/6 -

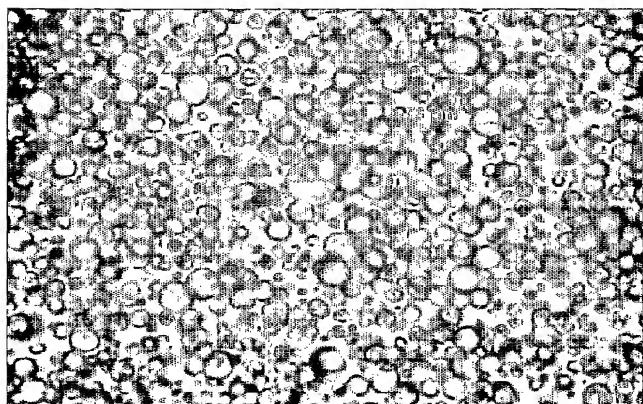


Fig 3a

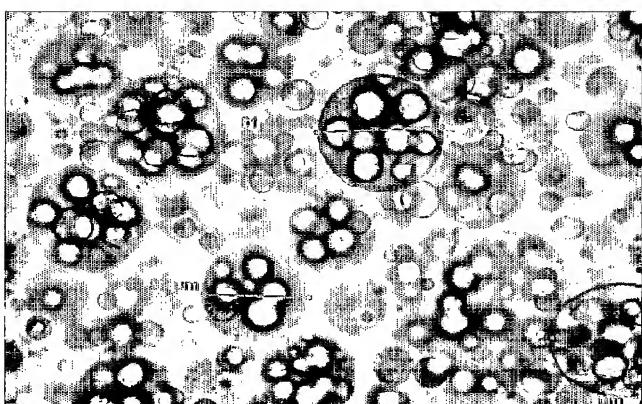


Fig 3b

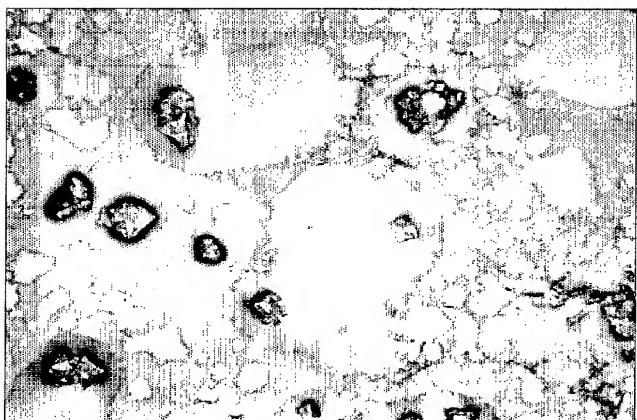


Fig 3c

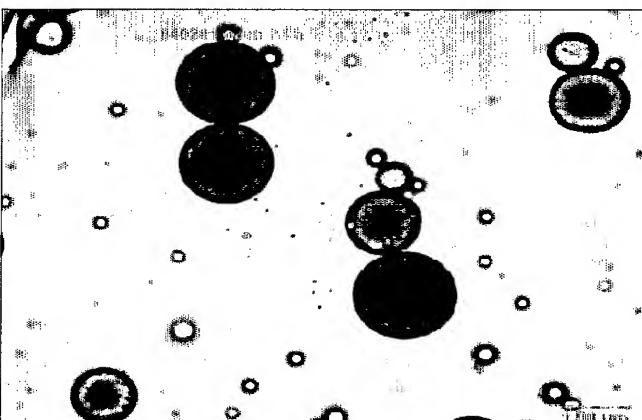


Fig 3d

- 4/7 -

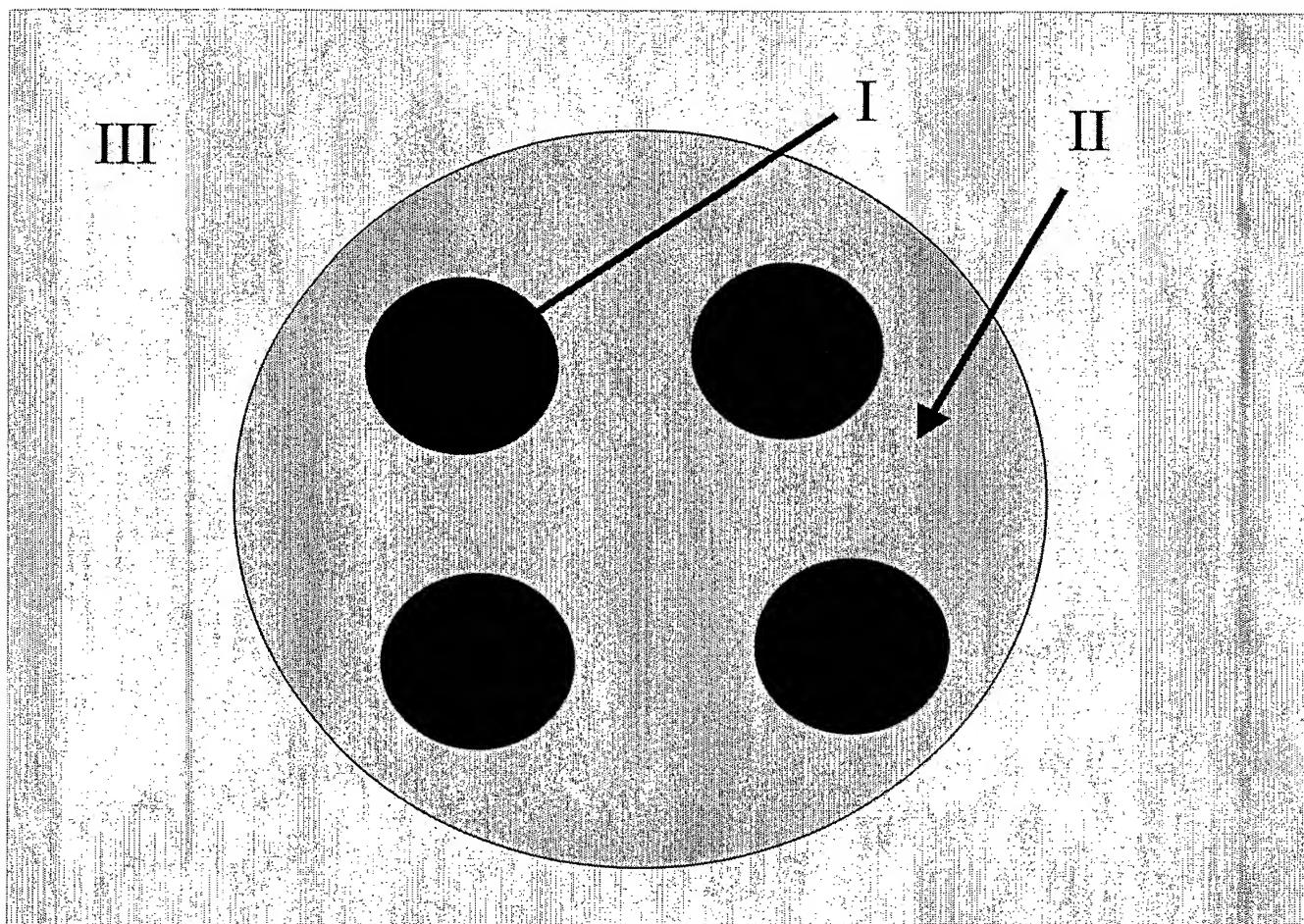


Fig. 4

- 5/7 -

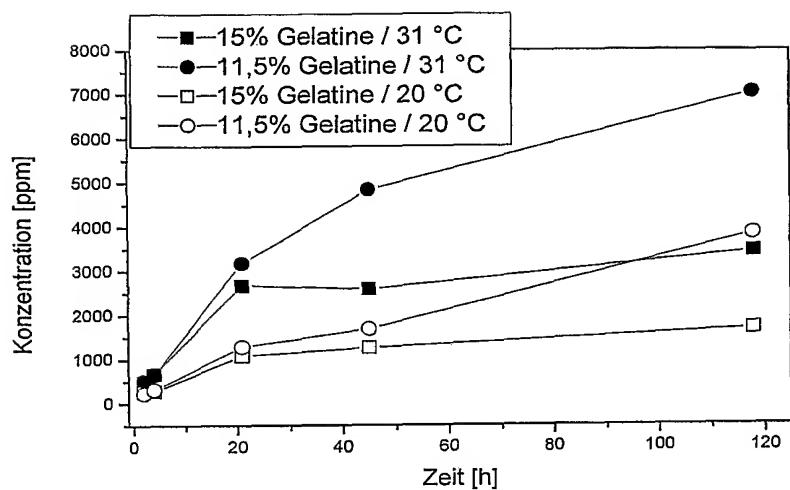


Fig. 5a

- 6/6 -



Fig. 5b

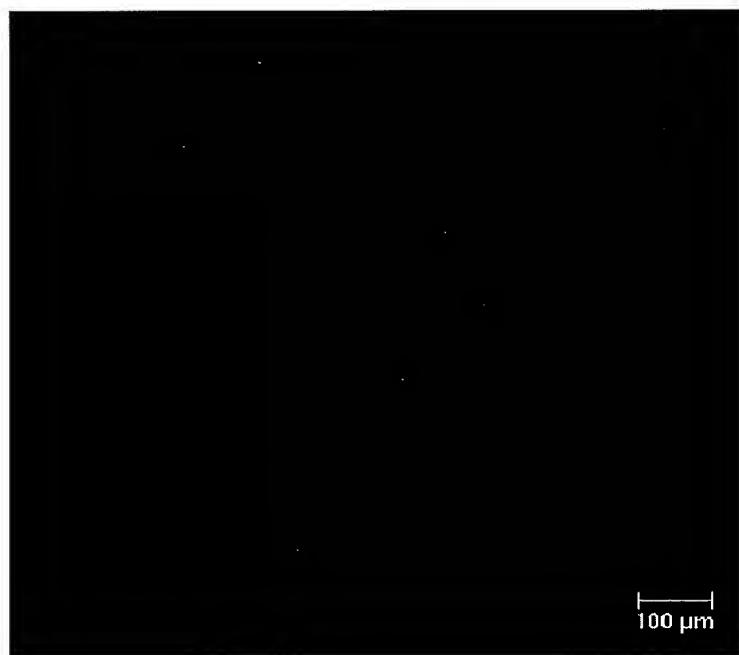
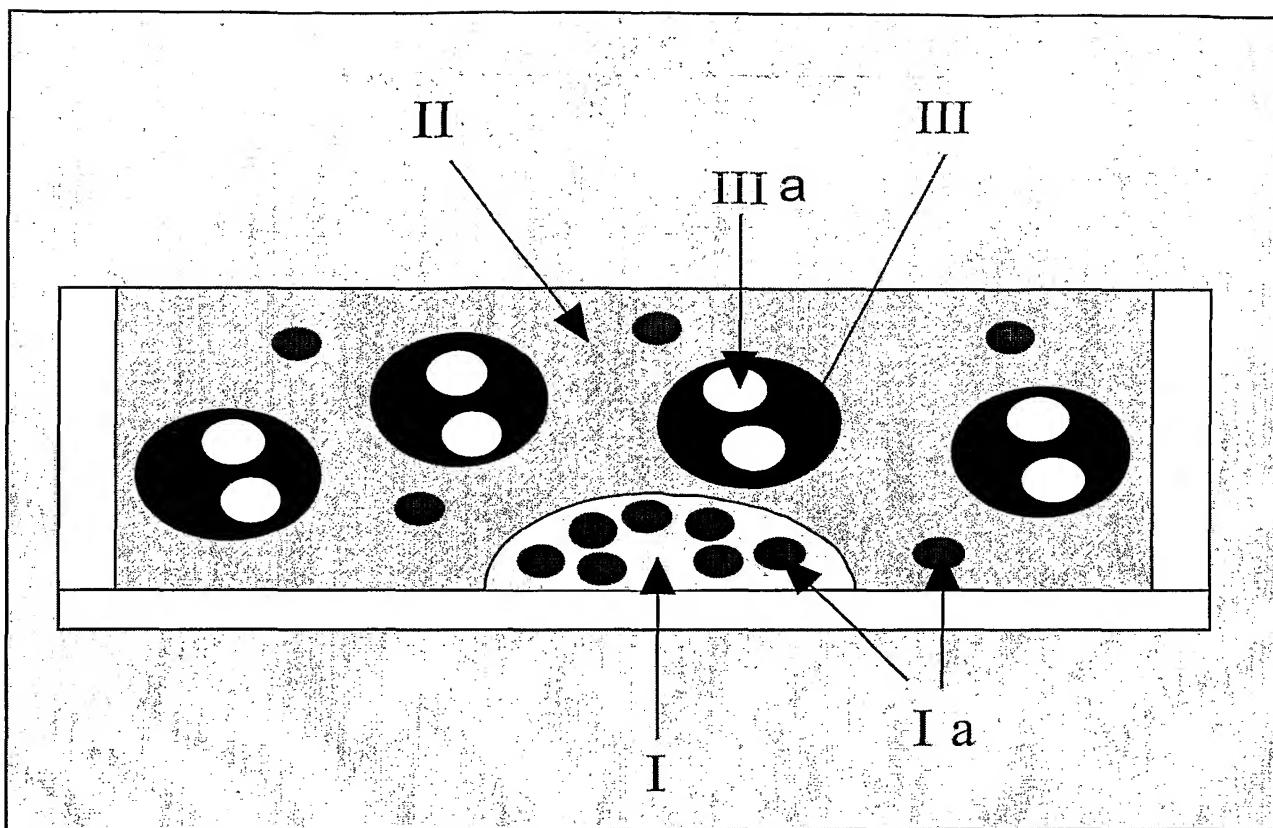
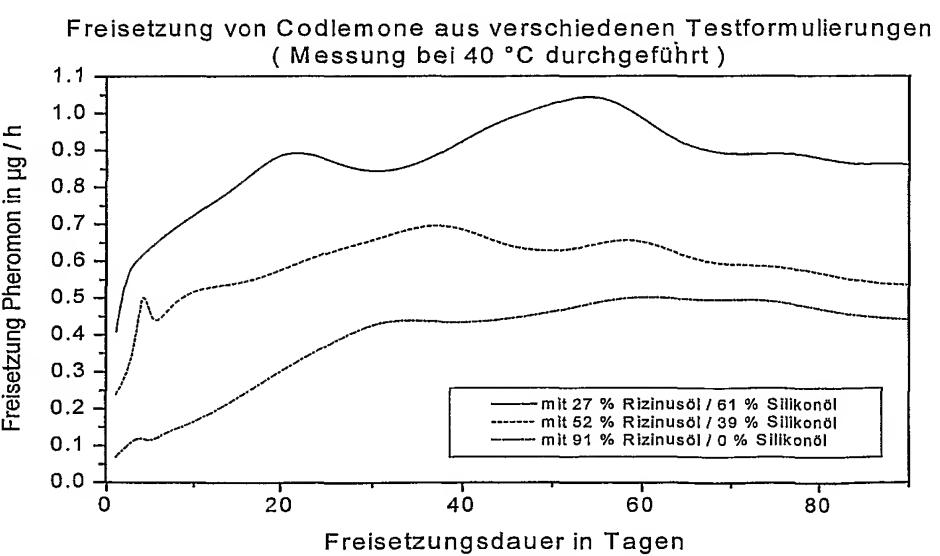


Fig. 5c

**ERSATZBLATT (REGEL 26)**

- 7/7 -

**Fig 6****Fig 6a**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No

PCT/EP2004/014261

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 A01N25/04 A01N25/28 A01N53/00 A01N51/00 A01N49/00  
 A01N43/40 A61K7/40 A61K9/50 A61K9/10  
 // (A01N53/00, 25:04), (A01N51/00, 25:04), (A01N49/00, 25:04), (A01N43/40)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category <sup>o</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95/31967 A (KELCO INTERNATIONAL LIMITED; FITZPATRICK, JOHN; MELLOR, ADRIAN) 30 November 1995 (1995-11-30) page 7, paragraph 2 -----	1-9
X	WO 03/086267 A (MILLER, FRED, H; AUSEC, LANCE, R) 23 October 2003 (2003-10-23) page 47, line 7 – page 49, line 22; claims; figure 2 -----	1-6, 9
X	WO 83/03061 A (BATTELLE DEVELOPMENT CORPORATION) 15 September 1983 (1983-09-15) page 28, line 4 – line 6; claims; figure 2 ----- -/-	1-6, 9

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

<sup>o</sup> Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

30 May 2005

Date of mailing of the International search report

09/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL – 2280 HV Rijswijk  
 Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Minas, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/014261

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 929 403 A (THE UPJOHN COMPANY) 19 June 1963 (1963-06-19) page 4, left-hand column, line 16 – right-hand column, line 120; claims; example 1 page 2, left-hand column, line 36 – line 50 ----- WO 99/47128 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 23 September 1999 (1999-09-23) claims 1,6 ----- WO 01/24631 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; PODSZUN, WOLFGANG; CHRISTENSEN, BJOERN; SCHI) 12 April 2001 (2001-04-12) page 18, line 24 – page 19, line 2; claims 1,2,4 ----- GB 568 009 A (HARRY HURST; JACK HENRY SCHULMAN; STAFFORD ALLEN AND SONS LIMITED) 14 March 1945 (1945-03-14) page 7, right-hand column, line 85 – line 89; claims -----	1-4,9 1-4,9 1-6,9 1-4

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/014261

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9531967	A	30-11-1995	AT DE WO EP JP US	221369 T 69527621 D1 9531967 A1 0759743 A1 10500419 T 6110473 A		15-08-2002 05-09-2002 30-11-1995 05-03-1997 13-01-1998 29-08-2000
WO 03086267	A	23-10-2003	US US US US AU CA EP WO US	2003194431 A1 2003194428 A1 2003194429 A1 2003194430 A1 2003220689 A1 2481486 A1 1499303 A2 03086267 A2 2005008690 A1		16-10-2003 16-10-2003 16-10-2003 16-10-2003 27-10-2003 23-10-2003 26-01-2005 23-10-2003 13-01-2005
WO 8303061	A	15-09-1983	CA EP JP WO US US	1204058 A1 0102391 A1 58189031 A 8303061 A1 4532123 A 4637905 A		06-05-1986 14-03-1984 04-11-1983 15-09-1983 30-07-1985 20-01-1987
GB 929403	A	19-06-1963	CH DE FR	395939 A 1180347 B 1279236 A		31-07-1965 29-10-1964 22-12-1961
WO 9947128	A	23-09-1999	AP AU AU BR CA CN EA EP ID JP NZ OA WO US US	1224 A 736951 B2 3182899 A 9908911 A 2320900 A1 1295467 A 3101 B1 1063973 A1 26082 A 2002506812 T 506202 A 11484 A 9947128 A1 6660300 B1 6475521 B1		14-11-2003 09-08-2001 11-10-1999 02-10-2001 23-09-1999 16-05-2001 26-12-2002 03-01-2001 23-11-2000 05-03-2002 31-10-2003 03-05-2004 23-09-1999 09-12-2003 05-11-2002
WO 0124631	A	12-04-2001	DE AU BR CA CN WO EP JP MX ZA	19947147 A1 7421100 A 0014674 A 2385991 A1 1377227 A 0124631 A1 1221838 A1 2003517464 T PA02003256 A 200201468 A		05-04-2001 10-05-2001 11-06-2002 12-04-2001 30-10-2002 12-04-2001 17-07-2002 27-05-2003 31-10-2002 21-02-2003
GB 568009	A	14-03-1945	NONE			

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014261

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**

IPK 7	A01N25/04	A01N25/28	A01N53/00	A01N51/00	A01N49/00
	A01N43/40	A61K7/40	A61K9/50	A61K9/10	
	//(A01N53/00, 25:04), (A01N51/00, 25:04), (A01N49/00, 25:04), (A01N43/40)				

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95/31967 A (KELCO INTERNATIONAL LIMITED; FITZPATRICK, JOHN; MELLOR, ADRIAN) 30. November 1995 (1995-11-30) Seite 7, Absatz 2	1-9
X	WO 03/086267 A (MILLER, FRED, H; AUSEC, LANCE, R) 23. Oktober 2003 (2003-10-23) Seite 47, Zeile 7 – Seite 49, Zeile 22; Ansprüche; Abbildung 2	1-6, 9
X	WO 83/03061 A (BATTELLE DEVELOPMENT CORPORATION) 15. September 1983 (1983-09-15) Seite 28, Zeile 4 – Zeile 6; Ansprüche; Abbildung 2	1-6, 9

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- <sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- <sup>"A"</sup> Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- <sup>"E"</sup> älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- <sup>"L"</sup> Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- <sup>"O"</sup> Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- <sup>"P"</sup> Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- <sup>"T"</sup> Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- <sup>"X"</sup> Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- <sup>"Y"</sup> Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- <sup>"&"</sup> Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

30. Mai 2005

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

09/06/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL – 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Minas, S

## INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014261

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 929 403 A (THE UPJOHN COMPANY) 19. Juni 1963 (1963-06-19) Seite 4, linke Spalte, Zeile 16 – rechte Spalte, Zeile 120; Ansprüche; Beispiel 1 Seite 2, linke Spalte, Zeile 36 – Zeile 50 -----	1-4, 9
X	WO 99/47128 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 23. September 1999 (1999-09-23) Ansprüche 1, 6 -----	1-4, 9
X	WO 01/24631 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ; PODSZUN, WOLFGANG; CHRISTENSEN, BJOERN; SCHI) 12. April 2001 (2001-04-12) Seite 18, Zeile 24 – Seite 19, Zeile 2; Ansprüche 1, 2, 4 -----	1-6, 9
X	GB 568 009 A (HARRY HURST; JACK HENRY SCHULMAN; STAFFORD ALLEN AND SONS LIMITED) 14. März 1945 (1945-03-14) Seite 7, rechte Spalte, Zeile 85 – Zeile 89; Ansprüche -----	1-4

**INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014261

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9531967	A	30-11-1995		AT 221369 T DE 69527621 D1 WO 9531967 A1 EP 0759743 A1 JP 10500419 T US 6110473 A		15-08-2002 05-09-2002 30-11-1995 05-03-1997 13-01-1998 29-08-2000
WO 03086267	A	23-10-2003		US 2003194431 A1 US 2003194428 A1 US 2003194429 A1 US 2003194430 A1 AU 2003220689 A1 CA 2481486 A1 EP 1499303 A2 WO 03086267 A2 US 2005008690 A1		16-10-2003 16-10-2003 16-10-2003 16-10-2003 27-10-2003 23-10-2003 26-01-2005 23-10-2003 13-01-2005
WO 8303061	A	15-09-1983		CA 1204058 A1 EP 0102391 A1 JP 58189031 A WO 8303061 A1 US 4532123 A US 4637905 A		06-05-1986 14-03-1984 04-11-1983 15-09-1983 30-07-1985 20-01-1987
GB 929403	A	19-06-1963		CH 395939 A DE 1180347 B FR 1279236 A		31-07-1965 29-10-1964 22-12-1961
WO 9947128	A	23-09-1999		AP 1224 A AU 736951 B2 AU 3182899 A BR 9908911 A CA 2320900 A1 CN 1295467 A EA 3101 B1 EP 1063973 A1 ID 26082 A JP 2002506812 T NZ 506202 A OA 11484 A WO 9947128 A1 US 6660300 B1 US 6475521 B1		14-11-2003 09-08-2001 11-10-1999 02-10-2001 23-09-1999 16-05-2001 26-12-2002 03-01-2001 23-11-2000 05-03-2002 31-10-2003 03-05-2004 23-09-1999 09-12-2003 05-11-2002
WO 0124631	A	12-04-2001		DE 19947147 A1 AU 7421100 A BR 0014674 A CA 2385991 A1 CN 1377227 A WO 0124631 A1 EP 1221838 A1 JP 2003517464 T MX PA02003256 A ZA 200201468 A		05-04-2001 10-05-2001 11-06-2002 12-04-2001 30-10-2002 12-04-2001 17-07-2002 27-05-2003 31-10-2002 21-02-2003
GB 568009	A	14-03-1945		KEINE		